Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Professor Dr. Eugen Kirch).

Zur Kenntnis der Karzinoide im Darmbereich, insbesondere im Wurmfortsatz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Bayerischen
Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Ludwig Deml
aus Scheßlitz.

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Januar 1931.

1931
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3
Telefon 2521

Dekan: Univ.-Professor Dr. phil. et med. Konrad Schübel.

Referent: Univ.-Professor Dr. med. Eugen Kirch.

In den letzten Jahrzehnten haben sich zahlreiche Autoren in einer Reihe von Veröffentlichungen mit der Entstehung und Bedeutung der Karzinoide auseinandergesetzt, ohne daß bis heute völlige Klarheit über das Wesen dieser Geschwülste geschaffen wäre. Gerade wegen der Verschiedenheit und des Wechsels der wissenschaftlichen Meinungen liegt hier eines der interessantesten Kapitel der neueren Geschwulstforschung vor uns.

Lubarsch hat zum erstenmal die Aufmerksamkeit auf diese eigenartigen Geschwülstchen gelenkt. Im Jahre 1888 beschrieb er in einer Veröffentlichung in Virchows Archiv zwei Fälle von multiplen kleinen primären Karzinomen des Dünndarms, die sich durch den soliden Aufbau ihrer Epithelzüge und die hyaline zylindromatöse Umwandlung des bindegewebigen Stromas von den üblichen Darmkrebsen unterschieden. Lubarsch hielt die Geschwülste für beginnende Karzinome, deren Ausgangspunkt in den Zellen der Lieberkühnschen Krypten sei und deren Zusammenhang mit diesen Krypten er festgestellt zu haben glaubte. Aehnliche Beobachtungen wurden 1890 von Ransum, 1895 von Notthafft mitgeteilt. Doch räumte man den „kleinen Karzinomen" bald wegen der fehlenden Infiltration des Stromas, wegen des langsamen Wachstums und der geringen Neigung zu Metastasenbildung eine Sonderstellung unter den Karzinomen ein. Der direkte Uebergang der Funduszellen Lieberkühnscher Drüsen in diese Tumoren wurde bald angezweifelt und es sprachen sich neben anderen Markwald, Oberndorfer, Toenissen, Dietrich und Staemmler dagegen aus. Markwald und später Engel betrachteten die Karzinoide als Krebse, die sich aus Zellen fötalen Ursprungs submukös entwickeln. Bunting wies 1904 als erster darauf hin, daß den Karzinoiden eine große morphologische und biologische Aehnlichkeit mit den Krompecherschen Basalzellenkarzinomen der äußeren Haut zukomme. Dieser Anschauung schlossen sich dann auch Bormann, Burckhardt,

Krompecher selbst, sowie Aschoff an, welch letzterer die Darmkarzinoide als Schleimhautnävi bezeichnet.

Oberndorfer hat sich wiederholt und eingehend mit den Karzinoiden befaßt. Er sah in ihnen zunächst ein Wucherungsprodukt der Lymphendothelien (1901), hielt sie dann später in einer Mitteilung auf der Verhandlung der Pathologischen Gesellschaft 1907 für Tumoren, die den Nebenpankreasanlagen und den Adenomyomen nahestehen. Dieser Autor hat für sie auch den Ausdruck "Karzinoide oder kleine Dünndarmkarzinome" geprägt. Mit der Bezeichnung „Karzinoide" will Oberndorfer betonen, daß sie zwar morphologisch Karzinomen ähnlich sehen, aber in ihrem biologischen Verhalten so starke Abweichungen zeigen, daß man sie nur als krebsähnlich und im allgemeinen harmlos auffassen könne. Oberndorfer, der seine Anschauungen, wie wir später sehen werden, wieder geändert hat, lehnte sich damals an die von Saltykow, Mathias und Schober vertretenen Gedankengänge an.

Saltykow kam auf Grund seiner mikroskopischen Befunde zu dem Schluß, daß die Karzinoide versprengtes Pankreas-Inselgewebe seien. Auch Borst hält die Karzinoide für Fehlbildungen, ähnlich Ribbert und M. B. Schmidt. Saltykows Anschauungen haben wohl in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten Ablehnung erfahren. Aber sie waren von so starkem und befruchtendem Einfluß auf viele Geschwulstforscher, daß seine Ideen hier näher ausgeführt zu werden verdienen.

Saltykow glaubt das Nebenpankreas, das Adenomyom und die karzinoiden Gewächse des Darmes gemeinsam als organoide Geschwülste auf versprengte Pankreaskeime zurückführen zu müssen. Das Adenomyom stelle die einfachste Form dar, wobei nur die Ausführungsgänge zur Ausbildung gelangen. Beim Nebenpankreas differenzieren sich aus dem Gangsystem azinöse Bildungen und schließlich sollen die Karzinoide dem sonst im Pankreas erst später ausdifferenzierten Inselgewebe entsprechen. Saltykow und desgleichen Schober hielten also durch die Gleichsetzung mit Langerhansschen Inseln die Karzinoide für höher differenzierte Stadien, während Albrecht und Oberndorfer eher weniger differenzierte Stadien in ihnen sehen wollten.

Engel führt die Karzinoide allgemein auf die Keibelschen embryonalen Epithelknospen zurück, die sich aus ihrem Verbande lösen und damit zu einem mehr oder weniger selbständigen Wachstum gelangen sollen. Er bezeichnet sie als Entwicklungsanomalien mit tumorartigem Charakter, als Choristome. Mit dieser Anschauung würde sich nicht in Einklang bringen lassen, daß die Karzinoide im Wurmfortsatz häufiger beschrieben sind, während,

wie Engel selbst anführt, die Epithelknospen nach Lewis nur im Bereich des Dünndarms gefunden werden, und zwar hauptsächlich in dem Teile, der vorübergehend im Nabelstrang liegt.

Die örtlich fremden Einlagerungen des Magendarmkanals sind in einer Arbeit von Lauche zusammenhängend besprochen. Auch er führt die angeborenen Heterotopien nach dem Beispiele von Engel und Lewis auf gemeinsame embryonale Epithelwucherungen, die sog. Epithelknospen zurück. Dabei betrachtet er die Karzinoide im Dünndarm als hochdifferenzierte Inselwucherungen, im Dickdarm (Wurmfortsatz) dagegen nur als Basalzellenwucherungen W. Koch bemerkt dazu im Handbuch der spez. Path. und Hist. 1926: „Die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise der Epithelheterotopien des Verdauungskanals, wie sie von Lauche zugrunde gelegt wird, läßt sich meines Erachtens mit den Befunden der kasuistischen Literatur sehr wohl vereinigen und die anscheinend so verschiedenartigen Gewebsmißbildungen des Magendarmkanals sehr viel leichter verständlich erscheinen". Durch die Einreihung der Karzinoide in dieses einheitliche Schema glaubten viele Forscher eine befriedigende Lösung gefunden zu haben. Aber die Frage nach dem Wesen der Karzinoide hat sich von anderer Seite her wieder gewaltig kompliziert.

Alle bisher aufgeführten Autoren haben auf Grund der histologisch-morphologischen Befunde eine Anschauung über die Histogenese der Karzinoide und ihr Verhältnis zu anderen Tumoren sich zu bilden versucht. Einen anderen Weg schlugen diejenigen ein, die den Zellchemismus in Betracht zogen. Die Frage nach dem geweblichen Bau der Karzinoide ist trotz manch gegensätzlicher Anschauungen demgegenüber in den Hintergrund getreten. Und während frühere Betrachtungen sich hauptsächlich an die Karzinoide des Dünndarms anschlossen, treten jetzt die Karzinoide des Wurmfortsatzes in den Vordergrund des Interesses.

War schon bei früheren Forschungen an den Karzinoiden ihr Gehalt an chromaffinen Körnchen und ihr Lipoidreichtum aufgefallen, ohne daß man dem große Bedeutung beigemessen hätte, so hat sich seit dem Nachweis argentaffiner Granula durch Masson die Frage nach dem Ursprung der karzinoiden Zellen stark zugespitzt. Da uns Massons Veröffentlichungen selbst nicht vorlagen, halten wir uns im Folgenden an die Darstellung Oberndorfers:

Masson hat zuerst nachgewiesen, daß bei ablaufender Appendizitis und bei chronischen Appendizitisfällen argentaffine Zellen innerhalb der Lieberkühnschen Krypten der Appendix in vermehrter Zahl gefunden werden; daß diese wuchernden Zellen aus dem

Verband der Drüsenzellen in das Stratum proprium auswandern können. Hier im Stratum proprium sollen sie nach Masson in engste Beziehung zu nervösen Elementen der Mukosa treten. Gleichzeitig soll eine Vermehrung der marklosen Fasern der Mukosa und Submukosa auftreten, oder sollen marklose Fasern aus den gewucherten Silberzellen hervorgehen. Die wuchernden Zellen und ihre Fortsätze treten aber auch in nahe Beziehung zu dem zentralen, bei der destruierenden Appendicitis die entzündliche Lichtung ausfüllenden Granulationspfropf, vor allem zu dessen Kapillaren, die sie umspinnen. Und so entsteht auch schon äußerlich Aehnlichkeit mit den Bildern endokriner Organe. Masson hat weiter beschrieben, und diese Beschreibung ist nach eigenen Untersuchungen Oberndorfers richtig, daß mit der Vermehrung der Nervenfasern ein allmählicher Schwund der Silberzellen einhergeht, und so ergibt sich als Produkt der argentaffinen Zellwucherung einerseits das zentrale Appendixneurom, das aber nach einiger Zeit verchwindet und in der indifferenten Narbe aufgeht; anderseits wird die Zellwucherung der argentaffinen Zellen, wenn stärkere Nervenfaserbildung ausbleibt, nesterartig, es entsteht das Karzinoid. Neurome und Karzinoide hätten damit gemeinsame Genese. Die entodermale Natur dieser Silberzellen ist also überhaupt in Frage gestellt, es ist anzunehmen, daß diese Zellen vielleicht Sympathicoblasten sind, die sich in frühembryonaler Zeit aus den Blastemen der nervösen Plexus des Darmes trennen und in die Mukosa einwandern. Hier müssen sie sich unter Verlust ihrer genetischen Sonderstellung mimikryartig in den Rahmen des Drüsenepithels einordnen, um dann unter dem Einfluß eintretender Entzündung, sich gewissermassen ihrer Abstammung wieder erinnernd, eine rückläufige Wanderung zu ihrer Geburtsstätte, dem nervösen Gewebe des Darmes einzuschlagen, wobei sie wieder die Funktion, neues nervöses Gewebe aufzubauen, übernehmen.

Oberndorfer, der sich neuerdings Massons Standpunkt angeschlossen hat, schreibt dazu: „Mit dieser Theorie wären die Eigenschaften der die Karzinoide aufbauenden Zellen aufs Schönste und Lückenloseste erklärt, aber wir dürfen nicht vergessen, daß es sich hier noch um Hypothesen handelt".

Die argentaffinen und gleichzeitig chromaffinen Zellen sind normale Bestandteile der Darmschleimhaut. Als Schmidt-Kultschitzky-Ciacciosche Zellen wurden sie schon lange beschrieben. Nach Hamperl kommen sie beim Menschen außer im Darmepithel in den Brunnerschen Drüsen des Duodenums, im Ductus pancreaticus und sehr selten in der Magenschleimhaut vor. Aber bei chronischen Gastritiden mit starkem Umbau können sie wieder so gehäuft auftreten, daß sie direkt ein Charakteristikum der

chronischen Gastritis genannt werden können. Auch in Darmpolypen und sogar in gewöhnlichen Darmkrebsen des Dickdarms hat sie Hamperl gefunden. Speziell im Wurmfortsatz fand Sprafke Silberzellen sowohl im Epithelverband, als auch im Bindegewebe. Erös sah in quergetroffenen unveränderten Drüsenlichtungen durchschnittlich in jeder Drüse ein bis zwei Silberzellen, vereinzelt auch im Oberflächenepithel der Schleimhaut. Silberreduzierende Bindegewebsfasern fand Erös in geringerer Zahl, und zwar um die Drüsen herum gelagert.

Masson hat nachgewiesen, daß die Karzinoidzellen ammoniakalisches Silbernitrat zu reduzieren imstande sind und sich damit den Kultschitzkyschen Zellen der Kryptengründe gleich verhalten. Bemerkenswert ist, daß Hübschmann bereits 1910 die Frage erörtert hat, ob nicht die Panethschen Zellen oder die Kultschitzkyschen Zellen als Mutterboden der Karzinoide in Betracht kämen. Oberndorfer hat dann die Gleichheit der Chromreaktion zwischen Kultschitzkyzellen und Karzinoidzellen betont, und diese Uebereinstimmung wird noch bekräftigt durch den Nachweis der Argentaffinität beider Zellarten. Masson beschreibt, wie die argentaffinen Zellen in den Lieberkühnschen Krypten insbesondere bei Jugendlichen die Fähigkeit haben sich amitotisch zu teilen, wobei sie ihre Silbergranula verlieren; die sich vermehrenden Zellen bilden Sproße gegen die Muscularis mucosae zu, zuerst von syncytialem Charakter; diese gegen das Stroma vorgetriebenen Sproßen schnüren sich vom Fundus der Krypten ab, die Zellen nehmen allmählich wieder ihre Silbergranula an, schließlich reißt die Verbindung zwischen Sproß und Krypte, der neue Zellkomplex liegt frei im Stroma. Die Silberkörnchen scheinen an einen gewissen Reifegrad der Zellen gebunden zu sein, es ist also nicht verwunderlich, daß die Argentaffinität der Karzinoide nicht immer vorhanden ist, daß alle Uebergänge zwischen silberkörnchenreichen, silberkörnchenarmen und silberkörnchenfreien Zellen vorkommen; dieselben Schwankungen sind auch bei den Lipoid- und Chromgranula bekannt, denn auch diese kommen nicht in allen Fällen in derselben Zahl und Größe vor.

Chromaffinität und Argentaffinität kommen sonst im Körper nur dem eigentlich chromaffinen System zu, dem vom Sympathicus abzuleitenden Nebennierenmarksystem. Auch Danisch findet bei ausgedehnten Vergleichsuntersuchungen aller Organe Chrom- und Argentaffinität nur in den vom Ektoderm abzuleitenden Teilen, nämlich in den Zellen der Paraganglien, der Nebennieren, in den Kultschitzkyschen Zellen des Darmkanals. Chromaffin und argentaffin sind die Adrenalinkörner und der Schluß ist naheliegend, daß die Granula der Karzinoide und der Kultschitzkyschen

Zellen Adrenalin oder dessen Vorstufen enthalten. Damit erhebt sich von neuem die Frage, ob nicht diese Bildungen wegen all dieser Eigenschaften dem endokrinen System anzugliedern seien. Dafür sprechen auch histologische Aehnlichkeiten: die reichlichen Kapillaren, welche die Karzinoidnester umspinnen, selbst in sie mit Einstülpung der Zellmassen eindringen, ein Befund, der allerdings nicht häufig ist und der von Saltykow verallgemeinert wurde, was ihm die Aehnlichkeit mit Langerhansschen Inseln vortäuschte; ferner die Blutsinus, welche die äußere Zirkumferenz der Karzinoide nicht selten umrahmen; weiterhin die Lagerung der argentaffinen und chromaffinen Körner in der dem sezernierenden Teil der Kultschitzkyschen Zellen entgegengesetzten Zellhälfte. Masson bejaht die Frage nach der Endokrinität.

Danisch hat die Entstehung dieser Zellen in der fötalen Entwicklung näher verfolgt. Nach ihm entwickeln sich die argentaffinen Zellen in den primären Anlagen der sympathischen Ganglien aus undifferenzierten sympathischen Elementen. Sie sollen nun in und entlang der sich darmwärts entwickelnden Zellsprossen der peripheren sympathischen Nerven wandern, finden sich in der ersten Hälfte des vierten Fötalmonats bereits in der Umgebung und zwischen den sich ausdifferenzierenden Nervenfasern der Meißnerschen Plexus und sollen in der zweiten Hälfte dieses Monats in das bereits einschichtige, schon in Funktion befindliche Schleimhautepithel des Darmes einwandern. Die Zahl der eingewanderten Zellen sei im Verhältnis zur Größe des embryonalen Wurmfortsatzes groß, da sie sich aber nicht vermehren, erscheinen sie später auseinandergedrängt. Man müßte dann annehmen, daß diese sympathicogenen Zellen später wieder den umgekehrten Weg einschlagen. Ihre Geschwulstform würde dann nach Danisch den Phaeochromoblastomen oder Phaeocytomen anzureihen sein.

Hamperl widersprach neuerdings den Untersuchungen von Danisch, er sieht in den gelben Zellen entodermale exkretorische Gebilde, welche ihre funktionelle Bedeutung bei der Verdauung haben. Auch sei das chromaffine Pigment des Nebennierenmarkes nicht ganz identisch mit dem der Schmidtschen Zellen und Karzinoidzellen. Die Massonsche Versilberungsmethode gebe am Nebennierenmark negativen Ausfall. Chromaffin im Sinne der Systembezeichnung seien also die Zellen nicht. Aber nach neueren Forschungen sind die nicht eisenhaltigen Pigmente, wie die Abnutzungspigmente, das Melanin, das Pigment der Nebennieren sicher mit einander verwandt, sodaß kleine Differenzen im chemischen Verhalten kein Beweis für eine Nichtzusammengehörigkeit sind, anderseits aber auch differentialdiagnostisch eine große Rolle spielen können.

Den Hauptbeweis gegen die Saltykowschen Anschauungen liefert das chemische Verhalten der Karzinoidzellen, ihr Lipoidgehalt, ihre Chrom- und Argentaffinität, die Langerhansschen Inseln keineswegs zukommen. Doch kommt nach der Massonschen Betrachtung auch die Saltykowsche Auffassung zu einem gewissen Recht, als die endokrine Natur jener Gebilde, wenn auch auf einem anderen Wege bestätigt erscheint. An den chemischen Eigentümlichkeiten der Karzinoidzellen scheitern auch die Erklärungen Krompechers, der die Karzinoide in die Reihe der Basalzellenkarzinome stellt. Aber auch die Basalzellentheorie bekommt nun eine gewisse, wenn auch unerwartete Stütze, nur daß es sich nicht um indifferente Basalzellen handelt, wie Krompecher annahm, sondern um höchst differenzierte Zellen. Die Aschoffsche Auffassung als Naevi des Darmes wäre insofern richtig gedacht, als auch hier wie beim jugendlichen Naevus pigmentosus ein Abtropfen bestimmter Zellen aus dem Verband des Epithels in subepitheliale Schichten vorkommt. Was allerdings die innerste Bedeutung dieser Zellen ist, welcher Funktionen sie im Körperhaushalt fähig sind, entzieht sich vorläufig unseren Vermutungen.

Die Anschauungen Massons sind in letzter Zeit von Hasegawa und Danisch aus dem Institut von Maresch bestätigt worden. Auch Oberndorfer hält nach Präparaten von seinen eigenen Untersuchungen die Schlüsse Massons für gut begründet. Die Anschauungen von Masson und Maresch haben sich so siegreich durchgesetzt, daß Heinz Barth in Virchows Archiv 1929 behauptet: „Fast alle Untersucher stimmen heute darin überein, daß die Karzinoidzellen von den gelben (Schmidt-Kultschitzky-Ciaccioschen) Zellen des Darmschlauches abzuleiten seien".

Neben der chromaffinen und argentaffinen Körnelung ist es besonders der Lipoidgehalt, welcher die sog. gelben Zellen der Darmwand und die karzinoiden Zellen vor anderen Gebilden auszeichnet und welcher häufig eine auffällige Gelbfärbung der Karzinoide bedingt. Diese Gelbfärbung ist bei Karzinomen, wenn wir von ganz vereinzelten Prostatakrebsen und den Grawitzschen Tumoren absehen, unbekannt. Die Gelbfärbung kann bis zu Orangegelb führen, andererseits sich gegen graugelb bis grau und weiß verlieren: Ablagerung großer Mengen gefärbter Neutralfette und Lipoide in feinster Körnerform im Protoplasma ist die Ursache. Schon am ungefärbten Präparat fällt die starke Durchsetzung der Zellen mit feinsten lichtbrechenden Tröpfchen auf. Im Polarisationsmikroskop betrachtet erscheinen diese Körnchen zum Teil doppelbrechend, die doppelte Lichtbrechung wird deutlicher durch vorherige Erwärmung der Schnitte. Eine genaue

Durchforschung mit verschiedenen Farbreaktionen ergibt, daß Lipoide verschiedenster Art neben Neutralfetten abgelagert sind. Die Gelbfärbung der Fettröpfchen ist wahrscheinlich durch ein echtes Lipochrom (Karotin?) bedingt. An großen Karzinoiden wird die ausgesprochene Gelbfärbung meist vermißt. Andere Veränderungen im Wurmfortsatz können durch ihre gelbe Farbe zu Verwechslungen mit Karzinoiden führen. So finden sich in seltenen Fällen bei chronischer Entzündung Infiltrate von Schaumzellen im Zwischengewebe der Appendix, die durch ihre gelbe Farbe, ihre doppeltlichtbrechenden Körnchen und durch ihre Sudanfärbbarkeit auffallen. Sie sind einzeln ins Gewebe eingesprengt oder stehen in Reihen und kleinen Haufen.

Hasegawa spricht die Vermutung aus, daß die verschiedene Größe der Tumorzellen in verschiedenen Fällen wenigstens zum Teil auf den Lipoidgehalt zurückzuführen sei, sodaß lipoidreiche Tumoren große Zellen, lipoidarme Tumoren kleine Zellen aufweisen.

Nach diesen charakteristischen chemisch-physikalischen Eigenschaften der Karzinoide, die erst in jüngerer Zeit entscheidende Bedeutung für die Theorienbildung gewonnen haben, wenden wir uns im Folgenden dem histologischen Bau der Karzinoide zu, welcher schon von Anfang an das Augenmerk der Forscher auf sich gezogen hatte.

Bezeichnend für die Karzinoide ist die fast regelmäßig zu beobachtende geringe Größe. Meist werden sie als hanfkorn- bis erbsengroß beschrieben. Doch wurden auch etwas größere beobachtet. Von den Saltykowschen Fällen maß der größte Fall $2^1/_2 : 2 : 1^1/_2$ cm im Durchmesser. Walnußgroß war ein Fall von Ransom. Allerdings können bei bösartiger Umwandlung bedeutend größere Knoten sich daraus entwickeln. So fand Burckhardt bei einem 60jährigen Mann einen polypösen Tumor des Dünndarms, der 6 cm lang, bis 12 cm breit und 2 cm hoch war. Er zeigte stellenweise das Bild eines hochentwickelten Adenokarzinoms, doch glaubt Burckhardt wegen der organartigen Regelmäßigkeit seines Aufbaus ihn wenigstens als Uebergangsform zwischen kleinem Dünndarmkarzinom und gewöhnlichem Darmkrebs auffassen zu können.

Auch die Karzinoide der Appendix sind durchwegs von geringer Größe. Eine Anzahl der Tumoren ist überhaupt erst bei mikroskopischer Untersuchung zu erkennen. Kudo beschreibt eine walnußgroße Geschwulst. Sonst sind Tumoren von mehr als Haselnußgröße in der Appendix kaum beobachtet.

In der Gestalt zeigen die besprochenen Tumoren nicht viel Charakteristisches. Gewöhnlich sind es flache Knötchen von

runder, linsenförmiger Gestalt. Sind sie klein, so kann man sie von Follikeln kaum unterscheiden. Im Dünndarm sind sie meist von intakter Schleimhaut überzogen. Vielfach wird mitgeteilt, daß die Serosa an der den Tumoren entsprechenden Stelle eine Einziehung zeigt (Burckhardt, M. B. Schmidt, Koerfer), ein Befund, der wohl mit dem Grade der Ausbreitung in die Tiefe zusammenhängt. Die Tumoren sind gewöhnlich von ausgesprochen derber Konsistenz, erscheinen auch auf dem Durchschnitt in der Regel ziemlich scharf begrenzt. In der Appendix können die sehr bindegewebsreichen Karzinoide makroskopisch den Eindruck einer rein fibrösen entzündlichen Obliteration des Wurmfortsatzes machen. Viel charakteristischer ist dagegen das Aussehen bei zellreichen, mehr markigen Tumoren, bei denen vor allem die sehr deutliche gelbe Farbe die Geschwulst als solche erkennen läßt; die Tumormasse macht oft geradezu einen käsigen Eindruck.

Der mikroskopische Aufbau ist bei den Appendixkarzinoiden im allgemeinen wie bei den Dünndarmkarzinoiden. Nach Oberndorfer bestehen die meisten Karzinoide aus dichtstehenden größeren oder kleineren Nestern dichtgedrängter kleiner epithelähnlicher Zellen mit chromatinreichem dunklem rundem Kern und auffallend blaß gefärbtem Protoplasma. Die am äußeren Rand der Nester gelagerten Zellen haben mehr kubische Form, legen sich geordnet aneinander, sodaß sich oft eine umrahmende Zellreihe von mehr kubischem bis zylindrischem Charakter von den Zellen der inneren Schichten gut abhebt. Die soliden Zellnester, oder richtiger die Querschnitte haben in den einzelnen Geschwülsten oft annähernd die gleiche Größe. Man kann demnach klein- und großnestrige Geschwülste unterscheiden. Nicht selten kommen in der Peripherie der Geschwülstchen, vorzugsweise gegen die Muscularis propria hin, besonders große Nester vor, die als Kranz die kleineren Nester der zentralen Teile umgeben. Ueber die Beziehung der Nester zu den Lieberkühnschen Krypten herrscht keine volle Einigkeit unter den Beschreibern. Oberndorfer hat bei seinem nicht kleinen Material nie einen sicheren Zusammenhang nachweisen können. Die Nester liegen neben den Drüsen oder haben die Drüsen ganz verdrängt. Das Gerüst zeigt in einem Teil der Fälle reichlich glatte Muskulatur, in anderen überwiegt faseriges Bindegewebe mit oder ohne Beimengung glatter Muskelfasern. Rundzelleneinlagerung im Stroma fehlt bei den gewöhnlichen Karzinoiden. Reich ist das Stroma an elastischen Fasern in der Submukosa, dagegen arm bei den Nestern in der Mukosa, auch bei gleichzeitigem Reichtum in der Submumukosa. Die Muskelfasern stehen nicht in direktem Zusammen-

hang mit der Muscularis mucosae, wenn auch ihre Ableitung davon nicht ganz unwahrscheinlich ist. In einzelnen Fällen sind die Stromazüge in eigenartiger senkrechter Lage zur Muscularis mucosae angeordnet, wodurch dann auch die Geschwulstnester eine speichenförmige Anordnung zur Schleimhaut hin zeigen. Ein Zusammenhang zwischen Muscularis propria und muskulärem Stroma ist nie nachzuweisen In manchen Fällen hat das bindegewebige Gerüst ein feinfaseriges Aussehen, das sich von dem des gewöhnlichen Bindegewebes unterscheidet. Ferner kann das Stroma eigentümliche Quellungserscheinungen aufweisen, hyaline Degenerationen, die manche Forscher die Bezeichnung Zylindrome für derartige Geschwülste erwägen ließen, so Lubarsch bei den ersten Karzinoiden, die überhaupt beschrieben wurden. Während die Nester mit ihren strahlig angeordneten Randzellen gewöhnlich direkt dem Stroma anliegen, kann man ab und zu in den Knötchen, besonders am Rand derselben Nester sehen, die vom Stroma durch eine endotheliale flache Zellage abgegrenzt sind (Lymphgefäße?). Neben den mehr zylindrischen, auf dem Durchschnitt scheibenförmig erscheinenden Geschwulstnestern gibt es auch Formen, in denen die Zellen mehr spindelig schmal sind und schmale Stränge aufbauen. Uebergänge dieser mehr spindeligen in die mehr kubischen bezw. vieleckigen Gebilde der gewönlichen Form sind nicht selten. In kleinen Nestern mit strahliger Zellanordnung kann Drüsenlumenähnlichkeit bestehen. Dieses lumenartige Zentrum ist klein, von einer homogenen Masse, anscheinend einem Sekrettropfen ausgefüllt. Die radiär zu diesem Lumen stehenden Zellen haben ihre Kerne mehr gegen das Lumen hin verschoben. Manchmal bietet sich das eigenartige Bild, daß die zentralen Nester eines Knötchens alle solide sind, während die peripheren, besonders die gegen die Muscularis propria hin gelagerten Rosettenform aufweisen.

Bei den Dünndarmkarzinoiden fehlt gewöhnlich eine entzündliche Schleimhaut- oder Unterschleimhautveränderung oder auch nur Induration des umgebenden Bindegewebes. Die Appendixkarzinoide hingegen liegen häufig im verödeten Wurmfortsatz, und zwar so, daß entweder der ganze von der Muscularis propria umgrenzte Raum von Karzinoid solid ausgefüllt wird, oder die karzinoide Wucherung beschränkt sich auf die innersten Schichten des narbigen zentralen verschließenden Gewebspolsters. Ausnahmsweise bildet das Karzinoid auch nur eine knotige Verdickung bei erhaltener Mukosa.

In den Gewebspolstern der Appendix, die nach völliger Zerstörung der Schleimhaut durch abgeklungene oder schleichende Entzündung sich gebildet haben, findet sich manchmal ein Kar-

zinoid vergesellschaftet mit einem Neurom, wie es Masson, Maresch und Oberndorfer beschreiben. Diese axialen Neurome, wie sie Oberndorfer wohl wegen ihrer Lage im früheren Appendixlumen nennt, sind kugelige oder strangförmige Gebilde, die sich durch feinparallele Faserung und Wellung, sowie durch die eigentümlichen feingewellten Kerne von den gewöhnlichen Bindegewebsfasern unterscheiden.

Besonders anschaulich war ein Fall, den Oberndorfer beschreibt: „Bei Untersuchung eines autoptisch gewonnen Wurmfortsatzes einer 70 jährigen Frau sahen wir in dem völlig verödeten Organ ein axiales Neurom, das von seiner Umgebung ziemlich scharf abgegrenzt war. Zwischen seinen wirbelartigen und parallel angeordneten Fasern lag ein typisches Karzinoid in Form größerer und kleinerer Gruppen und Stränge argentaffiner Zellen, die auch einzeln gelagert zwischen den Nervenfaserzügen vorkamen. Diese Zellstränge nahmen gegen die Spitze des Wurmfortsatzes an Zahl zu und ersetzten die Neurombildung hier vollständig".

Die Karzinoide liegen im Wurmfortsatz meist im distalen Teil, man trifft sie fast nur in den obliterierten Spitzenteilen der Appendix, sie müssen also im Zusammenhang mit obliterierenden Entzündungen stehen. Oberndörfer glaubt sogar, daß sie sich vielleicht unmittelbar unter dem Einfluß der akuten Entzündungen bilden können, denn er sah ganz kleine, also wohl beginnende Wucherungen bei akuten Appendizitiden mitten in dem leukozytär infiltrierten, nach Zerstörung der Schleimhaut sich bildenden Granulationsgewebe.

Oberndorfer, Maresch und Masson sind demnach der Ansicht, daß eine Appendizitis den äußeren Anreiz zur Ausbildung der Appendixkarzinoide wohl in den meisten Fällen abgibt. Damit ist aber nur eine Erklärung gegeben für den Wachstumsantrieb von Karzinoiden, die im Wurmfortsatz ihren Sitz haben. Wodurch die Karzinoide anderer Darmabschnitte, besonders die so häufigen Dünndarmkarzinoide zur Ausbildung angeregt werden, darüber ist nichts Näheres bekannt. Die meisten Autoren schweigen zu diesem Thema. Nur Staemmler ergeht sich in allgemeinen Vermutungen. Er geht dabei von der Voraussetzung aus, daß die Karzinoide, insbesondere die des Dünndarms sich aus versprengten Keimen entwickeln, die von vornherein in geschützter Lage in der Submukosa liegen. Hingegen haben wir gesehen, daß Masson, Maresch und Oberndorfer wenigstens für die Appendixkarzinoide eine Entstehung aus den sog. gelben Zellen der Darmwand annehmen möchten. Dem versprengten Keimmaterial spricht Stammler eine, wenn auch ge-

ringe, primäre Wachstumstendenz zu. Staemmler vergleicht weiterhin die häufig multipel auftretenden Dünndarmkarzinoide mit den Darmpolypen, denen er ebenfalls eine entwicklungsgeschichtliche Störung mit Wahrscheinlichkeit zugrunde legt. Auch bei der Polyposis intestini bestehe die Neigung zahlreiche Geschwülste zu bilden und an mehreren Stellen gleichzeitig in Krebs überzugehen. Die Polypen seien allen mechanischen und chemischen Insulten viel mehr ausgesetzt; das könne man als Erklärung ins Feld führen, warum aus den Polypen sich echte maligne Darmkrebse entwickeln, während die geschützter liegenden Keimversprengungen, aus denen sich die Karzinoide bilden, weniger zur Proliferation gereizt würden.

Freilich können nicht bloß aus den Darmpolypen, sondern auch aus Karzinoiden bösartige Gewächse hervorgehen, obwohl in der Mehrzahl der Fälle die Karzinoide von vornherein gutartig sind; sie haben, wie Oberndorfer sagt, vielleicht nicht einmal die Kardinalsymptome der Geschwülste, nämlich das langsame Entstehen, die Neigung zum fortschreitenden Wachstum, die Unmöglichkeit der restlosen Rückbildung. Nach Oberndorfer lassen die nicht selten zu sehenden regressiven Veränderungen in Karzinoiden die Auffassung zum mindesten als möglich erscheinen, daß die Karzinoide ephemere, rasch entstehende Gebilde sind, die nur eine Zeitlang bestehen, um sich dann wieder restlos zurückzubilden. Ein Beweis dafür könnten auch Bilder sein, bei denen in derbem faserreichem Stroma nur vereinzelte Zellnester liegen. Ein Analogon hätten sie in den Appendixneuromen, die auch als reversibel angesehen werden. Kein Zeichen der Bösartigkeit ist das Vorkommen der Zellnesterdurchsetzung der Muskularis. Kommt diese in Dünndarmkarzinoiden schon nicht allzu selten vor, so ist sie bei den Appendixkarzinoiden fast die Regel. Gegen Bösartigkeit spricht auch im allgemeinen die völlige Ruhe der Zellkomplexe und des Stromas, wie sie gewöhnlich im Karzinoid herrscht, wenn auch ab und zu geringe Grade rundzelliger Infiltration beobachtet werden. Manche Karzinoide können jedoch durchaus Merkmale bösartiger Wucherungen aufweisen: große Unregelmäßigkeit im Aufbau der Nester und in der Form der Zellen; die Kerngrößen können unregelmäßig werden, selbst Mitosen können in reicher Zahl auftreten.

Einen klassischen Fall von bösartigem Karzinoid beschreibt Oberndorfer folgendermaßen: Dünndarmknötchen in Erbsengröße. Das Geschwulstgerüst ohne glatte Muskelfasern, locker gebaut, enthält Rundzellen in großer Zahl. Die Zellnester sind vielgestaltig, auch größere Nester finden sich besonders an der Peripherie des Geschwülstchens, die dann vielfach mit benach-

barten Nestern in breiter Anastomose stehen. Die Zellen der Nester sind meist auffällig hell. Vielfach sind dunkle pyknotische Kerne eingelagert, auch größere Kerne mit dunkler Färbung finden sich und Mitosen. Es fehlen vollständig Fettröpfchen mit Doppelbrechung im Protoplasma, ebenso Argentaffinität und Chromfärbbarkeit. Die Differenzierung ist also eine wesentlich geringere als im Bilde der meisten Karzinoide".

Dies betonen auch Gosset, Masson und Hasegawa als Eigenschaften der Zellen bösartiger Karzinoide. Die Bösartigkeit ist unbestreitbar, wenn Metastasen auftreten. Gewöhnlich sitzen diese in benachbarten Lymphdrüsen und in der Leber. Sie können aber auch auf das ganze Bauchfell, auf die Ovarien übergreifen und gerade hier außerordentlich große Wucherungen vom Aussehen der Krukenbergschen Gewächse setzen.

Es gibt auch Metastasierungen, die alle Eigenschaften des ruhenden Karzinoids zeigen, behalten selbst die Einlagerung doppeltlichtbrechender Fettkörnchen bei. Eine Abweichung vom Charakter der Zellformen und des Stromas ist also nicht nötig für die Diagnose „bösartiges Karzinoid", einzig die Metastasierung berechtigt zur Fesstellung der Bösartigkeit.

Die erste Metastasenbildung hat Ransom beschrieben, in dessen Fall die Lebermetastasen im Vordergrund des Erscheinungsbildes standen. Eine kirschkerngroße Metastase im linken Leberlappen sah M. B Schmidt (Evstratoff-Kreidenko). Es sind schon etwa 10 Fälle von Metastasenbildung bekannt geworden, wobei die Tochterknoten bald auf dem Lymphwege, bald auf dem Blutwege entstanden gedacht werden müssen.

In der Mestasenbildung beruht auch die hauptsächliche klinische Bedeutung der Karzinoide. Freilich werden klinische Erscheinungen sehr selten beobachtet. In dem vorhin erwähnten Falle Ransoms führten die Metastasen zu allgemeinen unbestimmten Beschwerden im Abdomen, zu mächtiger Anschwellung der Leber, Aszites, Ikterus. Stenoseerscheinungen durch Karzinoide im Dünndarm wurden einigemale beobachtet. So mußte in einem von Heine 1927 beschriebenen Falle bei einer 81 jährigen Frau eine Operation wegen Ileus versucht werden, der, wie die nachfolgende Sektion ergab, durch ein hauptsächlich nach dem Mesenterium zu gewachsenes, 3,2 : 5,3 cm großes Karzinoid hervorgerufen war. Ueber einen ganz ähnlichen Fall hat schon 1924 Koerfer berichtet, wobei die karzinoide Wucherung das Lumen ringförmig umschloß und zu Ileus führte.[1]) Auch Bakke be-

1) Dieser Fall ist besonders merkwürdig durch das eigentümliche Wachstum des Tumors. 80 cm oberhalb der Einmündung des Ileums fand sich eine deutliche ringförmige Einziehung in der Dünndarmserosa, die fast

obachtete Stenoseerscheinungen durch Karzinoid. In der Appendix können unsere Knötchen wie eine bindegewebige Geschwulst zu Retention von Darminhalt und Sekret des distalen Abschnittes führen. Infektion auf diesem günstigen Nährboden kann dazukommen. In einem Fall von Hübschmann war ein bohnengroßes Spitzenkarzinoid des Wurmfortsatzes Ursache seiner Invagination in den Blinddarm.

Da die Karzinoide fast nie zu klinischen Erscheinungen Anlaß geben, sind auch von klinischer, speziell chirurgischer Seite keine Mitteilungen über sie erfolgt. Was über sie geschrieben worden ist, stammt fast ausschließlich von pathologischen Anatomen. Die Gesamtzahl der bisher mitgeteilten Fälle ist nicht groß, wohl weniger wegen des seltenen Vorkommens, als wegen der geringen Beachtung, die man diesen Geschwülstchen geschenkt hat. Es wird wohl auch nur ein kleiner Teil der festgestellten Karzinoide veröffentlicht worden sein.

Sie finden sich weitaus am häufigsten in der Appendix und im Ileum, seltener im Jejunum. Oberndorfer und Staemmler sahen je einen Fall in einem Meckelschen Divertikel. Saltykow sah einen Fall im Duodenum, Toenissen einen an der Bauhinischen Klappe, Dietrich einen an der Flexura lienalis, Oberndorfer einen im Kolon deszendens, Saltykow einen im S romanum, einen im Rektum, Staemmler einen im Rektum; ein weiterer Fall von Rektumkarzinoid wurde 1929 von Siburg beschrieben. Der ganze Darmkanal vom Duodenum bis zum Rektum kann also Sitz der Tumoren sein.

Bei der Verteilung auf den Dünndarm ist das Ileum dem Jejunum zweifellos überlegen. Von 34 Fällen der Literatur, bei denen Staemmler die genaue Lokalisation im Dünndarm feststellen konnte, fanden sich 25 im Ileum, 6 im Jejunum, der Rest anderswo. Sie bevorzugen die dem Mesenterialansatz gegenüberliegende Seite, doch können sie auch an jeder anderen Stelle der Darmwand ihren Sitz haben.

---

die ganze Peripherie einnahm, dem Mesenterialansatz gegenüber. Die Einschnürung war nicht breit, wie mit einem Faden erzeugt, die Furche bis zu 1 cm tief. Das Darmstück erhielt durch die Einschnürung Sanduhrform. Das Lumen erschien, der Einschnürung entsprechend fast völlig verlegt durch Vorbuckelung der Innenwand. An der Stelle der stärksten Prominenz fand sich eine Wandverdickung durch karzinoides Gewebe von weißer Farbe. Dieses Tumorgewebe war sichelförmig in der Darmwandrundung gewachsen. Der Fall wurde an der chirurgischen Universitätsklinik in Würzburg beobachtet und am Pathologischen Institut der gleichen Universität unter Anleitung des Herrn Referenten vorliegender Arbeit histologisch untersucht.

Während die Karzinoide im Wurmfortsatz solitär aufzutreten pflegen, ist Multiplizität der Geschwülste im Dünndarm außerordentlich häufig. Burckhardt zählte 21, Windholz 26, Hagemann 30, in einem anderen Falle sogar 36 Tumoren.

Uebereinstimmend finden wir in der neueren Literatur die Angabe, daß das Karzinoid der Appendix das jüngere Lebensalter bevorzeugt. Nach einer tabellarischen Zusammenstellung von Simon liegt der Höhepunkt des Appendixkarzinoids zwischen dem 21. und 25. Lebensjahr. Vergleicht man diese Zahl mit dem Durchschnittsalter der sonstigen echten Darmkrebse, deren Haupthäufigkeit das 5. bis 6. Lebensjahrzehnt darstellt, so sieht man, daß die Appendixkarzinoide im Durchschnitt fast 30 Jahre früher als diese auftreten. Ebenso bemerkenswert ist aber auch der Unterschied gegenüber den Karzinoiden des übrigen Darms, deren Durchschnittsalter nach Rolleston-Jones 46,8 Jahre, nach Staemmler 54 Jahre beträgt.

Aus den ersten Lebensjahren sind relativ wenig Fälle bekannt geworden. Mac Carty und Grath fanden das Appendixkarzinoid bei einem 5jährigen Mädchen. Weitere Fälle aus dem ersten Lebensjahrzehnt wurden von Rogg, Baldauf, Kudo, Letulle und Weinberg, sowie von Hauser beschrieben. Ein angeborenes Karzinoid ist bisher nicht beobachtet worden. Das stellt die Karzinoide in Gegensatz zu den versprengten Pankreaskeimen und Enterokystomen, deren Vorkommen bei Neugeborenen so relativ häufig ist.

Der Grund, warum die Wurmfortsatzkarzinoide durchschnittlich in so frühem Alter gegenüber dem Dünndarmkarzinoid auftreten, kann kein Zufall sein. Ein Grund liegt wohl darin, daß die meisten Appendixkarzinoide an operativ entfernten Wurmfortsätzen gefunden werden, während die Dünndarmkarzinoide ausschließlich Sektionsbefunde darstellen; Appendizitisanfälle betreffen vorwiegend das jugendliche Alter, Autopsien dagegen häufiger das höhere Alter. Aber das erklärt noch nicht alles. Auffällig ist, daß Karzinoide so häufig in Verödungsstadien des Wurmes sich finden, ein Zusammenhang mit Appendizitis scheint also naheliegend.

Beim Appendixkarzinoid findet man ein Vorwiegen des weiblichen Geschlechts. 186 von Simon zusammengestellte Fälle von Appendixkarzinoid ergaben 65,1 % Frauen gegenüber 34,9 % Männer. Auch hier besteht ein deutlicher Gegensatz zu den übrigen Darmkrebsen und zu den Dünndarmkarzinoiden, die das männliche Geschlecht etwas bevorzugen. Die Vermutung, dieses eigentümliche Verhältnis sei dadurch bedingt, daß bei gynäkologisch laparotomierten Frauen öfters zufällig Karzinoide am

Wurmfortsatz gefunden würden, ist von Simon durch Zusammenstellung der bei gynäkologischen Operationen entdeckten Karzinoide zahlenmäßig widerlegt worden.

Im Folgenden sei mir erlaubt über fünf Fälle von sicheren Karzinoiden zu berichten, die am pathologischen Institut der Universität Erlangen in letzter Zeit zur Beobachtung gelangten und die mir von meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. E. Kirch, dem Direktor dieses Instituts, zur eingehenden Untersuchung einschließlich der histochemischen Prüfung übergeben wurden.

Es handelt sich dabei um vier Fälle von Appendixkarzinoid und einen Fall von Dünndarmkarzinoid. Die vier ersten Fälle waren Zufallsbefunde an Wurmfortsätzen, die wegen Appendizitis operativ entfernt worden sind; sie wurden dem eben genannten Institut zur histologischen Untersuchung von auswärts zugesandt. Der Fall von Dünndarmkarzinoid stammt von einer Sektion, die Herr Professor Dr. E. Kirch persönlich vorgenommen hatte.

Die von mir an diesen Fällen angewandten Untersuchungsmethoden sind folgende:

Die Präparate wurden zur histologischen Untersuchung in Formalin fixiert, ein Stückchen von Fall II außerdem in Müllerscher Flüssigkeit. Von den übrigen Fällen wurde nach anfänglicher Formolhärtung nachträglich noch ein Einlegen in Müllersche Flüssigkeit vorgenommen. Untersuchungsmaterial von allen Fällen wurde nach der Fixierung von mir auf dem Gefriermikrotom geschnitten, zum andern Teil erst nach Paraffineinbettung weiterverarbeitet. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, mit Sudan-Hämatoxylin, Nilblausulfat und van Gieson-Gemisch, mit ammoniakalischer Silbernitratlösung nach Masson und nachgefärbt mit Magenta und Pikrinsäure nach Ramon y Cajal. Außerdem habe ich ungefärbte Schnitte von allen Fällen in Glyzeringelatine eingebettet und mit dem Polarisationsmikroskop untersucht.

Nur an Fall IV konnte die Behandlung mit Müllerscher Flüssigkeit, die dem Nachweis chromaffiner Körnchen in den Karzinoidzellen dient, sowie die Massonsche Versilberungsmethode zur Feststellung argentophiler Granula in den karzinoiden Epithelien nicht mehr vorgenommen werden, da dieser Fall nach Abschluß aller anderen Untersuchungen erst noch hinzukam und leider die Zeit nicht mehr ausreichte um diese längerdauernden Untersuchungen noch anzustellen.

Da ich beim Studium der einschlägigen Literatur die Beobachtung machen konnte, daß die Massonsche Methode, die zum Nachweis silberreduzierender Substanzen dient, in den meisten Arbeiten wohl dem Namen nach erwähnt, aber nicht beschrieben wird, sei sie hier kurz wiedergegeben:

Die Konservierung erfolgt am besten in Bouinscher Flüssigkeit; auch Formalin ist anwendbar, während Chromsalzlösungen durchaus ungeeignet sind.

Konservierungsflüssigkeit nach Bouin:

Wasser 30 ccm plus Formol concentr. 10 ccm plus 1 %ige Trichloressigsäure 2 ccm plus Pikrinsäure bis zur Sättigung.

Die Objekte brauchen darin 2– 3 Tage bis zur völligen Fixation, werden dann ohne Wässerung über steigende Alkoholreihe in Vorharz und Paraffin eingebettet. Auf dem Objektträger angetrocknete Schnitte werden entparaffiniert, 10 bis 15 Min. in dest. Wasser gespült und in 5 %ige ammoniakalische Lösung von Silbernitrat (ohne Lauge hergestellt) übertragen. Sie verbleiben in einem kalten Raum bei Lichtabschluß 36 Std. in dieser Flüssigkeit, worauf sie mit dest. Wasser abgespült, mit Rhodanammonium nach Ramon y Cajal behandelt werden. Nach abermaligem Waschen erfolgt eine Färbung in gesättigter wässeriger Magentalösung (synonym Fuchsin); man wäscht in Wasser bis die Farbe nicht mehr abgeht und färbt dann 5 Min. in gesättigter wässeriger Pikrinsäurelösung, in der auf 100 ccm 0,4 g Indigokarmin gelöst wurde. Dann Waschen in Wasser, dem eine Spur Essigsäure zugesetzt wurde. Rasche Entwässerung mit Alkohol, über Xylol Einbettung in Balsam. Azidophile Substanz wird bei gutem Ausfall der Färbung feuerrot, basophile grau bis himmelblau.

Unsere histologischen Befunde in den so untersuchten fünf eigenen Fällen sind nun folgende:

Erster Fall.

22jähriger Mann. Appendix durch Operation entfernt, eingesandt von Dr. Schrödl, Kronach. Klinische Diagnose: Appendizitis, Gewächs in der Appendix. (Einl.Nr. 670/28).

Makroskopischer Befund: In der Wand der Appendix findet sich ein etwa erbsengroßer gelber Knoten.

Histologischer Befund: Der gelbe Knoten ist eingelagert zwischen Schleimhaut und Muscularis propria, also in der Submukosa gelegen, und zeigt sich aufgebaut aus wohlumschrie-

benen Nestern dichtgedrängter epithelialer Zellen. Diese Nester sind manchmal rundlich oder oval, manchmal langgestreckt oder auch durch Ausläufer miteinander verbunden. Sie sind von wechselnder Größe, oft nur durch schmale Bindegewebssepten von einander getrennt, dann wieder durch breite Stromazüge. Um zentrale größere Zellnester ist nach der Muskularis zu ein Kranz von kleineren Nestern angelegt.

Die Epithelzellen der Nester sind klein, von ziemlich gleichmäßiger Größe, haben dunkle chromatinreiche Kerne mit runder oder ovaler Form. Mitosen sind nicht nachweisbar. Das Protoplasma der Zellen ist bei Hämatoxylin-Eosinfärbung auffallend blaß, von schaumiger Struktur und ist bei Sudanfärbung in wechselndem Grade angefüllt mit feinen Lipoidtröpfchen. Diese Lipoideinlagerungen erweisen sich bei Betrachtung in polarisiertem Licht als doppelbrechend. Ferner finden sich im Protoplasma nach Behandlung mit Müllerscher Flüssigkeit chromaffine gelbe Körnchen. Mit amoniakalischer Silbernitratlösung färben sich die Karzinoidnester elektiv dunkel und zeigen bei starker Vergrößerung schwärzliche Körnchen im Protoplasma ihrer Zellen.

Die Nester zeigen gegenüber dem umgebenden Stroma oft eine deutliche Abgrenzung nach Art einer Basalmembran. Manche, auch größere Zellhaufen haben an ihrem Saum eine deutliche Lage flacher Zellen, aussehend wie Endothel von Lymphgefäßen.

Das Stroma der Geschwülstchen besteht vorwiegend aus Bindegewebe, aber neben den Bindegewebsfasern finden sich auch vereinzelte Bündel glatter Muskulatur, besonders in den breiteren Stromazügen. Die Muskelfasern verlaufen ganz regellos zwischen den Karzinoidnestern. Daß diese Muskulatur des Stromas sich von der Muscularis mucosae der Appendixwand ableitet, läßt sich hier nicht nachweisen. Noch weniger läßt sich ein Zusammenhang mit der Muscularis propria feststellen. Im Stroma ist keine Rundzelleneinlagerung zu beobachten.

Gerade auf der Kuppe des Knötchens ist ein Rest von Schleimhaut mit Lieberkühnschen Krypten erhalten, während die übrige Schleimhaut zerstört erscheint, sodaß die Karzinoidnester stellenweise bis dicht unter die Oberfläche reichen. Zwischen diesen spärlichen Lieberkühnschen Drüsen und den Karzinoidnestern findet sich eine schmale Muscularis mucosae, die an beiden Flanken von den Karzinoidzellen durchbrochen ist. Von den noch erhaltenen Krypten sind die Karzinoidnester durch einen schmalen Saum von Bindegewebe getrennt, ein Uebergang von Kryptenepithel in Karzinoidepithel ist nicht zu beobachten.

Zwischen den Faserbündeln der Muscularis propria läßt sich ein strangförmiges Wuchern von Karzinoidzellen nach der Serosa

hin feststellen, die Epithelstränge sind häufig begleitet von endothelartigen flachen Zellen. Nicht so zahlreich sind die infiltrierenden Zellzüge in der inneren Ringmuskelschicht, reichlicher aber in den Spalten der äußeren Längsmuskellage und am stärksten entwickelt an der Grenze zwischen Muscularis propria und dem subserösen Bindegewebe, wo sich neben den infiltrierenden Epithelsträngen wieder deutlich ausgeprägte kleine Nester von Epithelzellen vorfinden. Diese Zellen und Nester zeigen keine Abweichungen in ihren Eigenschaften von den submukösen Epithelhaufen. Die Serosa ist verdickt und frei von Karzinoid.

Außerhalb des Karzinoidbereichs zeigt die Schleimhaut der Appendix normale Ausbildung mit gut entwickelten Krypten und Lymphfollikeln, guten Kontraktionszustand mit sternförmigem dreizipfeligem Lumen.

Zweiter Fall.

16jähriges Mädchen. Appendix durch Operation entfernt, eingesandt von Dr. Lenner i. V. von Dr. Könitzer, Chefarzt des Elisabethkrankenhauses in Eisenach. (Einl. Nr. 1111/29).

Klinische Diagnose: Appendizitis.

Makroskopischer Befund: Die längsaufgeschnittene Appendix zeigt im distalen Teil, gegen die Spitze zu, einen etwa linsengroßen Knoten in der Schleimhaut, von leuchtend hellgelber Farbe.

Histologischer Befund: Im Gebiet des Karzinoids ist die Schleimhaut zerstört, sodaß die submukösen Epithelnester bis an die Oberfläche reichen. Nach innen zu liegen kleinere Nester, um die sich nach der Muscularis propria zu ein Kranz von größeren Nestern reiht. Die Ringmuskelschicht ist von einzelnen infiltrativen Zellen durchzogen, viel reichlicher aber die Längsmuskelschicht, besonders da, wo sie an das subseröse Bindegewebe stößt. An dieser weit vorgeschobenen Stelle liegen die Karzinoidnester in beträchtlicher Zahl und Größe dicht nebeneinander, ja diese subserösen Zellhaufen sind im Durchschnitt bedeutend größer als die submukösen. Die Zellen dieses Karzinoids sind ziemlich groß, kompakt aneinandergelagert, mit runden oder ovalen Kernen von etwas verschiedener Größe, ohne nachweisbare Mitosen, mit schaumigem schwach gefärbtem Protoplasma. Mit Sudanfärbung gibt das Protoplasma der Zellen nur teilweise einen positiven Ausfall, wechselnd von feinstkörniger

Bestäubung bis zu kleinen Tröpfchen. Es erscheint auffällig, daß gerade in den größeren Epithelnestern die Fettreaktion nur äußerst schwach angegangen ist. Eine Färbung mit Nilblausulfat fällt an den Karzinoidzellen negativ aus, während das Fettgewebe des Präparates sich intensiv rot gefärbt hat. Im Polarisationsmikroskop findet man Doppelbrechung der intrazellulären Lipoide.

Bei Präparaten, die nach Härtung in Müllerscher Flüssigkeit angefertigt wurden, finden sich deutliche durch Chrom braun gefärbte Körnchen in dem Protoplasmateil der Karzinoidzellen, der nach dem Stroma zu gerichtet ist. Weniger deutlich sind diese Körnchen zu sehen bei Präparaten, die in Formalin fixiert und mit Müllerscher Flüssigkeit nachgehärtet worden waren. Mit Silbernitrat ergibt sich wiederum deutliche positive Reaktion der karzinoiden Zellen.

Das Stroma der submukösen Nester besteht aus Bindegewebe mit reichlich eingelagerten Muskelfaserzügen. Die Muscularis mucosae ist offenbar zusammen mit der Schleimhaut zerstört worden. Die Faserzüge, die vorwiegend radiär zwischen den subserösen Karzinoidhaufen liegen, werden neben Bindegewebe teilweise von Muskelfasern gebildet, die unmittelbar in die Längsmuskulatur der äußeren Muskelschicht übergehen. Die großen subserösen Nester zeigen an der Innenwand ihrer scharf abgegrenzten Alveolen oft deutlichen endothelartigen Belag, möglicherweise erweiterte Lymphräume. Im subserösen Bindegewebe in der Nähe der Karzinoidnester findet sich entzündliche Zellinfiltration, die vorwiegend besteht aus Lymphozyten und Histiozyten, weniger zahlreichen Leukozyten und unter diesen sind einige eosinophile Zellen. Aber im Stroma des Geschwülstchens selbst sieht man keine entzündliche Zellinfiltration.

Außer der karzinoiden Wucherung zeigt die Appendix noch geringe entzündliche Zellinfiltrate, die über alle Wandschichten verstreut sind, hauptsächlich aus Lymphozyten und Histiozyten mit wenig Leukozyten, teils mehr gehäuft, teils mehr diffus, vorwiegend um kleine Gefäße angeordnet. Außerdem finden sich in der Submukosa gut ausgebildete Lymphfollikel mit Keimzentren.

Dritter Fall.

15jähriger Knabe. Appendix durch Operation entfernt, eingesandt von Dr. Burger, Höchstadt/Aisch. Klinische Diagnose: Perityphlitis. (Einl. Nr. 689/29).

Makroskopischer Befund: Die längs aufgeschnittene Appendix zeigt etwas deutliche Gefäßinjektion, ferner anscheinend einige Verwachsungen im proximalen Teil, vor allem aber eine gelbliche knötchenförmige Einlagerung mit vorgewölbter Schleimhaut, ungefähr in der Appendixmitte, schätzungsweise erbsengroß.

Histologischer Befund: Mikroskopisch finden sich submukös gelegene dichte Nester von epithelialen Zellen. Die Nester sind von rundlicher oder ovaler Gestalt, von ziemlich gleichmäßiger Größe und kompaktem Bau. Die Längsmuskelschicht zeigt sich besonders an ihrem äußeren Rande infiltriert mit strangförmigen und nestförmigen Epithelhaufen, während die einwärts davon gelegene Ringmuskulatur fast frei von Karzinoid ist. Uebergang von Epithel Lieberkühnscher Krypten in Geschwulstepithel läßt sich nicht beobachten.

Die Karzinoidzellen sind von annähernd einheitlicher und ziemlich beträchtlicher Größe, haben dunkle große Kerne und weisen keine Mitosen auf. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung ist das Protoplasma vieler Geschwulstepithelien ganz farblos (vollkommen verfettete Zellen). Die Karzinoidzellen dieses Falles zeigen eine besonders starke Fetteinlagerung im Protoplasma, einzelne Fettropfen erscheinen durch Zusammenfluß von kleineren Tröpfchen größer als eine Karzinoidzelle. Das Fett ist vorwiegend nach der Stromaseite der Zellen und Alveolen zu gelagert und erscheint in polarisiertem Licht als doppeltbrechend.

Während die Nachhärtung mit Chromsäure kein sicheres Ergebnis liefert, ergibt die Silberbehandlung von Präparaten eine lebhafte Braunfärbung der Karzinoidnester.

Auch in diesem Falle finden sich am Saume von Epithelnestern und -strängen begleitende flache endothelartige Zellen an mehreren Stellen.

Das Zwischengewebe der submukösen Nester besteht ganz vorwiegend aus kernarmem Bindegewebe, Muskelfasern sind fast nur an den breiteren Stellen des Interstitiums vertreten. Häufiger sind die Muskelfasern im Stroma der subserösen Nester zu finden, die sogar noch teilweise zwischen Ausläufer der Längsmuskelschicht eingebettet sind.

Die übrige Appendix zeigt ganz geringe, kaum nennenswerte entzündliche Zellinfiltration der Schleimhaut, hie und da ausstrahlend in die Submukosa, namentlich in Form einiger perivaskulärer Leukozyteninfiltrate. Dem jugendlichen Alter entsprechend finden sich recht große Keimzentren in den Schleimhautfollikeln.

Vierter Fall.

22jährige Frau. Appendix durch Operation entfernt, eingesandt vom städt. Krankenhaus Saalfeld. Klinische Diagnose: chronische Appendizitis. (Einl. Nr. 2021/30).

Makroskopischer Befund: Die Appendix ist etwa 6 cm lang, bereits aufgeschnitten. An einer Stelle liegt in der Schleimhaut ein gut erbsengroßer gelblicher Knoten. Auf dem Schnitt ist der Knoten von einem schmalen Septum durchzogen, das ihn in zwei annähernd gleiche etwa linsengroße Hälften teilt.

Histologischer Befund: Mikroskopisch finden sich zwei Herde von Karzinoid, aufgebaut aus Nestern epithelialer Zellen und von einander getrennt durch einen breiten Gewebsstrang, der je nach der Schnittebene aus glatter Muskulatur oder aus lockerem welligem Bindegewebe besteht. Dort, wo dieser Strang vorwiegend aus Muskelfasern gebildet ist, zeigt er eine sehr reichliche Durchsetzung mit Zügen und Ketten karzinoider Zellen, wodurch eine lockere Verbindung hergestellt wird zwischen den beiden Hauptherden, die aus Nestern aufgebaut sind. Dieses infiltrierende Wachstum in der Muskulatur nimmt in Richtung auf die Außenwand der Appendix an Stärke ab, das subseröse Bindegewebe ist frei davon.

In der anderen Schnittebene, wo das Septum fast ausschließlich aus Bindegewebe besteht, fehlt dieses infiltrierende Wachstum. In dieser Schnittebene zeigt sich auch deutlich, wie die Korzinoidnester bis dicht an die hier gut abgrenzbare Muscularis propria der Appendixwand heranreichen, ohne in die Muscularis propria oder gar noch weiter in die Serosa infiltrierende Zellzüge zu entsenden.

Die Mukosa ist durchwegs zerstört, sodaß die Karzinoidnester trotz ihrer eigentlich submukösen Lagerung bis dicht an die Oberfläche treten.

Die Nester in den durch das Septum geschiedenen Karzinoidherden sind von wechselnder Größe und Form, kleine und große, rundliche und längliche ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit durcheinandergewürfelt. In dem einen Karzinoidherd findet sich dicht neben dem bindegewebigen Septum ein regelloses Durcheinander von Karzinoidzellen in einem Gespinst von feinem Bindegewebe, in seiner Atypie gewissermaßen ein Ersatz für das infiltrierende Wachstum, wie es im muskulösen Teil des Geschwulstseptums so ausgesprochen vorhanden ist.

Die epithelialen Zellen aller Nester und Stränge zeigen auffällige Größenunterschiede, große und kleine liegen wahllos durch-

einander. Ihre Kerne sind rundlich und chromatinreich, ohne nachweisbare Mitosen, ihr Protoplasma ist blaß gefärbt und stark durchsetzt mit Fettropfen, die in der Größe schwanken zwischen staubförmigen Pünktchen und Tropfen von der Größe der Kerne, kleine und große Tropfen in den einzelnen Zellen regellos gemischt. Diese Lipoideinlagerungen erweisen sich im Polarisationsmikroskop zum Teil als doppeltlichtbrechend.

Eine Prüfung auf argentaffine und chromaffine Körnelung des Protoplasmas konnte leider wegen der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit nicht mehr vorgenommen werden, da dieser Fall erst kurz vor Abschluß vorliegender Arbeit zur Untersuchung eingesandt wurde.

Das Stroma zwischen den Karzinoidnestern besteht zum größten Teil aus Bindegewebe mit reichlichen Kapillaren und vereinzelten Bündelchen glatter Muskelfasern. Eine entzündliche Infiltration des Stromas läßt sich nicht nachweisen. Dort, wo Epithelzüge die Muskulatur infiltrierend durchsetzen, sind sie öfters gesäumt von flachen endothelartigen Zellen, sodaß man den Eindruck eines Wachstums in Lymphgefäßen gewinnt.

In dem bindegewebigen Teil des Septums findet sich ein ziemlich großer Spaltraum, anscheinend ohne Endothelbelag. Die Serosa ist bindegewebig verdickt; in diesem subserösen Bindegewebe findet sich ebenso wie in der Muskulatur teils diffuse, teils mehr herdförmige Leukozyteneinlagerung mäßigen Grades, wobei besonders viele Eosinophile auftreten.

Fünfter Fall.

34 jähriger Mann. Sektionsfall.

Obduzent: Prof. Dr. E. Kirch. (Sekt. Nr. 324/29).

Aus dem Sektionsprotokoll sei Folgendes angeführt: Klinisch: Angina und Sepsis. Psychose (seit Kriegsteilnahme).

Anatomisch: Nekrotisierende und ulzeröse Glossitis, Pharyngitis und Oesophagitis. Schwere Bronchopneumonie beider Unterlappen und z. T. auch des rechten Oberlappens, mit kollateralem Oedem und mit frischer fibrinöser Pleuritis beiderseits. Geringe septische Milzhyperplasie. Alte Kolitis follicularis (état pointillé). Relativ starke Koronarsklerose ohne nachweisbare Folgeerscheinungen. Fettleber. Geringe chronische Leptomeningitis. Zustand nach früherer operativer Entfernung der Schild-

drüse bis auf geringe Reste. Partielle Persistenz des ductus thyreoglossus. Karzinoid des Dünndarms.

Der Dünndarm erscheint etwas lang, fast 8 m. Die Peyerschen Plaques und Solitärfollikel sind schiefergrau pigmentiert. 130 cm vor der Valvula Bauhini zeigt der Dünndarm in der Nähe des Mesenterialansatzes innen einen Knoten von der Größe und Form einer Linse, der anscheinend submukös liegt und relativ hell durchschimmert, möglicherweise ein Karzinoid. Sonst am Dünndarm nichts Besonderes. Die Mesenterialdrüsen sind nicht sonderlich groß und auf dem Schnitt nicht verändert.

Die histologische Untersuchung des Dünndarmtumors ergab Folgendes: Submukös findet sich im Ileum ein gut abgegrenzter linsengroßer ovaler Knoten, die Schleimhaut ist darüber vorgebuckelt, sehr dünn und angedaut. Er besteht aus epithelialen Nestern von verschiedener Größe; neben ganz kleinen, die vorwiegend zentral und nach der Mukosa hin gelegen sind, finden sich auch ganz große, die hauptsächlich nach auswärts liegen, neben rundlichen auch mehr strangförmige. In kleineren Nestern manchmal Andeutung einer Nachahmung von Drüsenschläuchen. Die Muskularis erscheint verdrängt. Eine Infiltration der Darmmuskulatur mit karzinoiden Epithelien ist nicht zu beobachten, weder in der Ringmuskelschicht, noch in der Längsmuskelschicht.

Die Karzinoidzellen sind klein, mit kleinen dunklen Kernen, ohne Mitosen. Das Protoplasma ist ungleichmäßig durchsetzt mit feinen Fettröpfchen, vorwiegend die kleineren Zellkomplexe sind befallen. In polarisiertem Licht geben diese Fettröpfchen Doppelbrechung. Die nachträgliche Härtung mit Müllerscher Flüssigkeit ergibt keinen sicheren Befund, während eine Behandlung mit Silbernitrat deutliche Dunkelfärbung der Karzinoidzellen liefert.

Das Stroma besteht fast ausschließlich aus schwach färbbarem feinfaserigem Bindegewebe und enthält ganz wenig Muskulatur. Stroma sowie Umgebung des Karzinoids sind frei von entzündlicher Zelldurchsetzung.

Vergleicht man das Lebensalter der im Vorigen beschriebenen Fälle mit den Angaben, wie sie in der Literatur über das Karzinoid sich finden, so sieht man, daß unsere vier Fälle von Appendixkarzinoid verhältnismäßig früh aufgetreten sind: der erste Fall betrifft einen 22 jährigen Mann, der vierte eine 22 jährige Frau; der zweite ein 16 jähriges Mädchen, der dritte einen 15 jährigen Knaben. Fälle aus dem zweiten Lebensjahrzehnt wurden auch von anderen öfters beschrieben. Die Haupthäufigkeit des Appendixkarzinoids fällt, wie wir vorne gesehen haben, in das 21. bis 25. Lebensjahr, demnach gehört die Hälfte unserer Appendixfälle in diesen Zeitraum größter Häufigkeit.

Auch unser Dünndarmkarzinoid liegt mit 34 Jahren sehr früh im Vergleich mit dem Durchschnittsalter, das nach Rolleston-Jones 46,8 Jahre, nach Staemmler sogar 54 Jahre beträgt. Das frühe Alter unseres männlichen Falls fällt umso mehr ins Gewicht, als das Dünndarmkarzinoid bei Frauen früher aufzutreten pflegt als bei Männern. Denn während Hagemann es bei einer 20 jährigen Frau, Saltykow bei einer 28 jährigen Frau sah, wurde ein Dünndarmkarzinoid bei Männern erst im Alter von 30 Jahren von Oberndorfer und Hagemann angetroffen.

Alle unsere Appendixkarzinoide stammten von operativ entfernten Wurmfortsätzen, wie die meisten im Schrifttum angeführten. Schon weiter vorne haben wir erwähnt, daß mehrere Forscher enge Beziehungen zwischen Appendizitis und Karzinoiden annehmen und behaupten, eine Appendizitis gebe in den meisten Fällen den Anstoß zur Entwicklung des Appendixkarzinoids. In allen unseren Fällen von Appendixkarzinoid war der Wurmfortsatz wegen aufgetretener Entzündung entfernt worden und fanden sich auch mikroskopisch im Appendixgewebe entzündliche Infiltrate, die teils auf akute, teils auf länger zurückreichende Entzündung hinwiesen, sodaß wir auch in unseren Fällen einen Zusammenhang zwischen Appendizitis und karzinoider Wucherung vermuten möchten.

In bezug auf Farbe und Größe erwiesen sich unsere Fälle als typische Karzinoide. Die Größe der untersuchten Knoten schwankte nur zwischen Linsen- und Erbsengröße, wie sie auch von anderen meist beschrieben werden. Sämtliche Appendix

karzinoide waren makroskopisch auffällig gelb gefärbt; das Dünndarmkarzinoid hingegen mehr weißlich, was jedoch nichts Ungewöhnliches ist.

Immerhin unterscheidet sich das vorliegende Dünndarmkarzinoid darin von der Mehrzahl der Fälle. Es unterscheidet sich aber auch noch dadurch, daß es solitär vorhanden war, wie sich nach genauem Durchsuchen des Darmes ergab; denn im Dünndarm pflegen die Karzinoide sehr häufig in der Mehrzahl aufzutreten. Hingegen im Wurmfortsatz ist das solitäre Auftreten die Regel. Auch in unserem vierten Fall muß man das Karzinoid doch wohl als ein einziges auffassen, wenn es auch durch ein Septum in zwei Unterabteilungen zerlegt ist. Jedenfalls bot es sich makroskopisch dem Auge als ein einheitlicher, wohl gerundeter Knoten dar; ferner pflegen die Karzinoidnester in allen Fällen innerhalb der Knoten durch bindegewebige und muskulöse Septen getrennt zu sein und wenn nun in diesem Falle ein besonders starkes Septum den ganzen Knoten in zwei Hälften zerlegt, so liegen doch unseres Erachtens nicht zwei Karzinoide vor, die unabhängig von einander entstanden wären.

Die Karzinoide pflegen im Wurmfortsatz am häufigsten dicht oberhalb der Appendixspitze zu liegen. Dies trifft auch für unseren zweiten Fall zu. Im dritten Fall dagegen saß der Karzinioidknoten ungefähr in der Appendixmitte, eine seltenere Lokalisation. Bei den zwei übrigen Appendixkarzinoiden ließ sich leider die genaue Lage in Bezug auf die Längsausdehnung des Wurmfortsatzes nicht mehr feststellen. Aehnlich wie in der Appendix pflegt das Karzinoid auch im Dünndarm eine Lieblingslokalisation zu haben. Es tritt mit Vorliebe im Ileum auf und dies war auch bei dem untersuchten Dünndarmkarzinoid der Fall; es sitzt ferner in den meisten Fällen dem Mesenterialansatz gegenüber, während unser Karzinoid nahe dem Mesenterialansatz seinen Sitz hatte, was bedeutend seltener vorkommt.

Der Nachweis von Lipoid im Protoplasma der Karzinoidzellen war wohl in allen unseren Fällen von Erfolg, jedoch stellten sich bemerkenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen Geschwülstchen heraus. Die stärkste Lipoideinlagerung fand sich im dritten Falle. Das Fett war in so großen Tropfen vorhanden, daß bei Sudanfärbung von Protoplasma nur mehr wenig zu sehen war. Der Lipoidreichtum war sicher auch schuld daran, daß in diesem Karzinoid bei Hämatoxylin-Eosinfärbung das Protoplasma besonders farblos erschien. Im Gegensatz zu der Beobachtung Hasegawas, daß die Lipoidtropfen den nichtbasalen Pol der Karzinoidzellen einnehmen, fand sich in diesem Fall das Fett besonders in dem zum Stroma hin gelegenen Teil des Protoplas-

mas und in unseren anderen Fällen ziemlich diffus über das ganze Protoplasma verstreut.

Die beträchtliche Größe der Karzinoidzellen in unserem dritten Falle läßt sich vielleicht mit Hasegawa durch den starken Lipoidgehalt erklären. Doch finden sich auch in unserem zweiten Fall große Zellen bei stark schwankender Lipoideinlagerung und im vierten Fall auffallende Größenunterschiede zwischen den Zellen, ohne daß ihr Fettgehalt dies verständlich machen könnte.

An unserem zweiten und fünften Fall fand sich eine ungleichmäßige Lipoideinlagerung, meistenteils aus kleineren Tröpfchen bestehend. Bemerkenswert war in beiden Fällen, daß die Lipoidtropfen in den größten Nestern viel spärlicher zu sein pflegten als in den kleinen Nestern; die Aehnlichkeit in ihrem Verhalten wurde noch erhöht durch den Umstand, daß in beiden Fällen die kleineren Nester vorwiegend zentral und nach der Mukosa zu lagen, während die großen Nester peripher, nach der Muskularis zu, jene im Halbkreis umlagerten. Der Mangel an Lipoid in den größeren mehr peripher gelegenen Nestern, wie er in diesen zwei Fällen auftrat, erinnert an den früher angeführten Fall Oberndorfers von bösartigem Karzinoid, wo auch an der Peripherie des Geschwülstchens sich größere Nester fanden und Fettröpfchen fehlten. Doch haben unsere Fälle keine sonstigen Zeichen von Bösartigkeit aufzuweisen. Diese Anordnung peripherer größere Nester rings um zentrale kleinere Nester wird übrigens von Oberndorfer als eine häufige Erscheinung berichtet. Unser erster Fall hingegen zeigt gerade das umgekehrte Bild: um zentrale größere Nester ein Kranz kleinerer Nester.

Auch der erste und vierte Fall weisen insoferne eine Aehnlichkeit auf, als in beiden Geschwülstchen der Lipoidgehalt von mittlerer Stärke ist, ferner kleine und große Tropfen in den Zellen gemischt auftreten. Doch sind im vierten Fall die Größenunterschiede beträchtlicher.

Charakteristisch wenigstens für einen Teil der intrazellulären Lipoide in den Karzinoiden ist ihre doppelte Lichtbrechung. Diese konnten wir in allen fünf Fällen mit dem Polarisationsmikroskop einwandfrei nachweisen. Auch die Massonsche Methode zum Nachweis argentaffiner Körnchen in den Karzinoidzellen fiel bei unseren Fällen, soweit sie daraufhin untersucht werden konnten, befriedigend aus; und zwar fand sich die silberreduzierende Substanz in Form feiner Granula im Protoplasma der Karzinoidzellen. Damit besitzen auch unsere Fälle eines der wichtigsten Kennzeichen karzinoider Tumoren.

Die Untersuchung auf chromaffine Körnchen im Protoplasma lieferte mit Ausnahme des zweiten Falles keine sicheren

Ergebnisse. In diesem Fall konnten wir frisches Untersuchungsmaterial in Müllerscher Flüssigkeit fixieren und fanden im mikroskopischen Präparat kleine braun gefärbte Körnchen hauptsächlich im basalen Protoplasmateil. Diese Lagerung der chromaffinen Körnchen wird auch im Schrifttum als charakteristisch angegeben. In den anderen Fällen mußten wir uns damit begnügen, in Formol gehärtete Schnitte nachträglich in Müllersche Flüssigkeit einzulegen, um auf chromaffine Körnelung zu untersuchen. Daß hierbei keine sicheren Resultate erzielt wurden, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit an der Methode, wie ich besonders an meinem zweiten Fall feststellen konnte, von dem ich Material auf beide Arten behandelt hatte: Während bei den in Müllerscher Flüssigkeit fixierten Präparaten die Chromreaktion deutlich war, fiel sie bei den mit Müllerscher Flüssigkeit nachbehandelten Schnitten schwach und unsicher aus. Da die chromaffinen und argentaffinen Granula in den Karzinoidzellen wahrscheinlich identisch sind, erscheint der Schluß berechtigt, daß chromaffine Granula in den Fällen vorhanden sind, wo wir die positive Silberreaktion bekamen.

Kennzeichnend für Karzinoide sind ferner folgende in allen unseren Fällen gefundene Merkmale: Die vorwiegende Lagerung der Nester in der Submukosa, die dunklen Kerne und das blaß gefärbte Zellplasma, das bindegewebige Stroma mit mehr oder minder viel glatter Muskulatur dazwischen; das Fehlen von Mitosen und von Rundzelleninfiltration des Interstitiums als Zeichen, daß die untersuchten Geschwülstchen nicht in bösartigem Wachstum begriffen sind.

Karzinoide Epithelstränge und -nester, welche Muskularis und subseröses Bindegewebe durchsetzen, wachsen häufig nach Art bösartiger Geschwülste in Lymphspalten und Lymphgefäßen. Doch ist nach übereinstimmender Ansicht das infiltrierende Wachstum und das Vordringen in Lymphbahnen bei Karzinoiden noch kein Zeichen von Bösartigkeit. In Appendixkarzinoiden findet es sich regelmäßig, seltener in Dünndarmkarzinoiden. Auch bei unseren Appendixkarzinoiden konnten wir dieses infiltrierende Wachstum in jedem Falle feststellen, ferner fanden wir die epithelialen Züge und Nester in Muskularis und subserösem Bindegewebe in allen Fällen öfters eingerahmt von flachen Zellen, die wir für Lymphendothelien ansahen; das führte uns zu dem Schluß, daß auch in unseren Fällen das infiltrierende Wachstum sich der Lymphbahnen bediente.

In unseren drei ersten Fällen konnten wir die Wahrnehmung machen, daß die karzinoide Infiltration der inneren Ringmuskel-

schicht viel geringer war als die der äußeren Längsmuskelschicht und daß sich die Epithelien besonders üppig wieder an der Grenze zwischen Muskularis und subserösem Bindegewebe entwickeln, wobei nicht gesagt werden kann, ob sie infolge einer Tendenz zu lebhaftem Wachstum bis dorthin gelangten oder dort bessere Wachstumsbedingungen oder auch stärkere Wachstumsreize fanden. Diese Anordnung zu größeren Zellkomplexen im subserösen Bindegewebe wird auch von Hasegawa berichtet. In unserem vierten Fall war die Infiltration nicht bis zur Serosa vorgedrungen und bei dem untersuchten Dünndarmkarzinoid fehlte jegliche Durchsetzung von Muskularis und Serosa.

Trotzdem also der vierte Fall in diesem Punkte harmloser erscheint als die übrigen Appendixkarzinoide, so weist er anderseits Eigenschaften auf, die ihn verdächtiger machen als die anderen Fälle. Seine Zellen und Kerne zeichnen sich aus durch besondere Schwankungen in der Größe, das infiltrierende Wachstum in der Muskulatur ist besonders lebhaft, die Zellnester und -stränge sind regellos in Größe und Form und es finden sich auch Partien, wo viele Karzinoidzellen ganz kunterbunt in einem mangelhaft entwickelten Stroma liegen; kurzum, man gewinnt den Eindruck eines zersetzenden Wachstums. Aber der Verdacht auf Bösartigkeit läßt sich nicht stützen durch nachzuweisende Mitosen, durch entzündliche Rundzelleninfiltration, oder durch auftretende Degenerationserscheinungen. Dieses Karzinoid ahmt demnach das Wachstum eines Karzinoms besonders täuschend nach, mehr noch als es die Karzinoide sonst für gewöhnlich tun.

Der sicherste Beweis für Bösartigkeit eines Karzinoids sind Metastasen. Wir haben nun in keinem unserer Fälle Anhaltspunkte für eine Metastasierung gefunden, die auch nach unseren obigen Darlegungen nur äußerst selten vorkommt. Bei unserem Ileumkarzinoid (Sektionsfall) ist trotz sehr genauer makroskopischer und mikroskopischer Untersuchung der regionären Lymphdrüsen und sonstigen Organe nichts von Tochterherden nachweisbar gewesen. In den vier anderen Fällen, die sämtlich operierte Appendixkarzinoide betreffen, konnten zum Teil die zugehörigen Lymphdrüsen im Mesenteriolum und in der Nachbarschaft mituntersucht werden, ohne daß sich Karzinoidmetastasen nachweisen ließen. Auch ist uns von den einsendenden Aerzten, bezw. Krankenhäusern nichts mitgeteilt worden, was klinisch für eine nachträgliche Metastasierung oder Rezidivbildung hätte sprechen können, obwohl wir daraufhin teilweise eigens Anfragen an sie gerichtet hatten. Daß unsere Karzinoide selbst zu irgend welchen klinischen Erscheinungen Anlaß gaben, ist bei der Klein-

heit der Knoten in Dünndarm wie in Wurmfortsatz nicht anzunehmen, sie stellten lediglich interessante Zufallsbefunde dar.

Anschließend sei noch über einen sechsten von uns untersuchten Fall berichtet. Von einem Krankenhaus, das uns einen unserer ausführlich beschriebenen Fälle zugeschickt hatte, wurde uns später nochmal ein Wurmfortsatz eingesandt (Einl. Nr. 1277/29), der ebenfalls wegen Appendizitis herausgenommen worden war, und in dessen Schleimhaut sich im distalen Abschnitt, nahe der Spitze, ein etwa linsengroßer, leicht höckeriger Knoten befand. Makroskopisch mußte man hiebei nach dem typischen Sitz, nach Größe und Form durchaus an ein Karzinoid denken. Jedoch ergab die histologische Untersuchung, daß es sich um stark gewuchertes lymphatisches Gewebe handelte, etwa nach Art der Solitärfollikel und Peyerschen Haufen im übrigen Darm. Der Grund für diese lokalisierte kräftige Entwicklung von lymphatischem Gewebe war histologisch nicht ersichtlich. Die gleichzeitig am Wurmfortsatz nachweisbaren Entzündungserscheinungen konnten nicht dafür verantwortlich gemacht werden.

Der Fall ist ein lehrreiches Beispiel dafür, womit Karzinoide verwechselt werden können und zeigt, daß zu einer sicheren Diagnose ähnlich aussehender Gebilde im Wurmfortsatz eine histologische Untersuchung unbedingt erforderlich ist.

Zusammenfassung:

Wir haben nach einer Uebersicht über unsere heutigen Kenntnisse von den Karzinoiden im Darmbereich, wobei wir besonders den Wechsel der Anschauungen über ihre Histogenese berücksichtigten, über fünf eigene einschlägige Fälle berichtet. Die vier untersuchten Appendixkarzinoide stammten von Wurmfortsätzen, die wegen Appendizitis entfernt worden waren, der Fall von Ileumkarzinoid war durch Sektion gewonnen worden. Dieses Ileumkarzinoid fand sich bemerkenswerterweise solitär, und zwar bei einem erst 34jährigen Mann, während für gewöhnlich die Dünndarmkarzinoide erst nach dem 40. Lebensjahr zur Beobachtung gelangen. Die Appendixkarzinoide betreffen zwei Männer im Alter von 15 und 22 Jahren, ferner zwei Frauen im Alter von 16 und 22 Jahren, und fallen ebenfalls in eine relativ frühe Lebenszeit hinein, da die Appendixkarzinoide meist erst mit 21 bis 25 Jahren auftreten.

Argentaffine Granula konnten in vier Fällen nachgewiesen werden, während in einem der Fälle (Fall IV) aus äußeren Gründen diese Prüfung nicht vorgenommen werden konnte. Ebenso gelang es teils sicher, teils fraglich die chromaffinen Granula festzustellen. Auch im übrigen war die Diagnose der Karzinoide in allen fünf Fällen einwandfrei.

Ein sechster Fall, der nach Anschauung des betreffenden Operatörs ebenfalls für ein Karzinoid gehalten wurde, konnte histologisch nicht als solches bestätigt werden, sondern erwies sich als gewuchertes lymphatisches Gewebe.

Im wesentlichen ist das histologische Bild unserer Fälle ein durchaus typisches, bemerkenswert ist nur im Falle IV, daß stellenweise hier die Karzinoidzellen ihre Nesterform verlieren und teils strangförmig angeordnet, teils verstreut und einzeln gelagert sind, dabei größer und unregelmäßiger werden, sodaß insgesamt das Bild hier stellenweise an Karzinom erinnert und vielleicht als ein Uebergang von Karzinoid in Karzinom gedeutet werden kann. Allerdings finden sich keine Mitosen und keine reaktiven Zellinfiltrate, was diese Auffassuug wieder zweifelhaft macht.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse dieser Abhandlung Herrn Universitätsprofessor Dr. E. Kirch wärmstens zu danken für die freundliche Ueberlassung des Themas und für die Förderung, die er meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Literatur.

(Nur die in der Arbeit angeführten Autoren wurden berücksichtigt).

Albrecht: Diskussionsbemerkungen zu Oberndorfer, betr. Dünndarmkarzinoide. Verhandlungen der deutsch. pathol. Ges. Bd. 40, S. 115 (1907).

Aschoff, L.: Pathologische Anatomie. Bd. II, 7. Aufl.

— Ueber die sogen. Appendixcarcinome. Münch. med. Wschr., I. Jg. 1910, Nr. 36.

Bakke: Multiple epitheliale Geschwülste d. Ileums mit Krebsstruktur. Med. Rev. 1921, Jahrg. 38, Nr. 5, S. 193.

Barth, Heinz: Untersuchungen an Neuromen und Karzinoiden des Wurmfortsatzes. Virchows Arch. 273 (1929).

Bunting: Multiple primary carcinomata of the ileum. Bull. Hopkins Hosp. 1904.

Burckhardt: Ueber das kleine Dünndarm- und Appendixkarzinom. Frankf. Zeitschr. f. Path. 1912, 11, S. 219.

Christeller und Mayer: Wurmfortsatzentzündung. Handbuch d. spez. path. Anat. und Hist. IV, 3 (1929).

Ciaccio: Sur une nouvelle espece cellulaire dans les glandes Lieberkühn. Soc. Biol. 60 (1906).

Danisch: Vortr. Med. Ges. 31. Jan. 1923. Ref. Klin. Wschr. 1923, Nr. 14.

— Zur Histogenese der sog. Appendixkarzinoide. Zieglers Beitr. 1924.

Dietrich: Kleines Dünndarmkarzinom vom Typ der Karzinoide mit Leberkarzinose. Frankf. Z. Path. 1913, 390.

Engel, D.: Sind die Karzinoide Progonoblastome? Virch. Arch. Bd. 244, S. 38 (1923).

Evstratoff-Kreidenko: Ueber eine Beobachtung von multiplen primären kleinen Dünndarmkarzinomen mit Metastasenbildung. Diss. Zürich 1911.

Gosset, A. und P. Masson: Tumeurs endocrines de l' appendice. Presse med. 1914, 25.

Hagemann: Ueber die Beziehungen der sog. Karzinoide des Darmes zu den Darmkrebsen. Z. Krebsforsch. 1919.

Heine, I.: Karzinoid des Dünndarms als Ursache eines Darmverschlusses. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 205, 1927, S. 126.

Hübschmann: Appendixkarzinoide. Münch. med. Wschr. 1925, Nr. 20, 834.

Koch, W.: Mißbildungen des Magens und Darms. Handb. d. spez. pathol. Anat. und Hist. IV, 1, S. 208 (1926).

Koerfer, Heinrich: Ein Beitrag zur Klinik der Karzinoide. Würzburg. Diss. 1924.

Krompecher: Basaliome der Darmschleimhaut. Beitr. z. path. Anat. 65. (1918).

— Basalzelltumoren der Zylinderepithel-Schleimhäute. Zieglers Beitr. 1919, 79.

Lauche, A.: Die Heterotopien des ortsgehörigen Epithels im Bereich des Verdauungskanals. Virch. Arch. Bd. 252, S. 39 (1924).

Lubarsch: Ueber den primären Krebs des Ileums. Virch. Arch. 1888, 111. S. 280.

— Ueber heterotope Epithelwucherungen und Krebs. Verhandl. der Dtsch. pathol. Ges. 1906, S. 208.

Masson, P., Appendicite neurogène et Carcinoides. Ann. Anat. path. med.-chir. 1924.

Maresch: Ueber die karzinoiden Tumoren des Darms. Wiener klin.Wschr. 1922, Heft 41, S. 813.

— Ueber den Lipoidgehalt der sog. Appendix-Karzinome. Münch. med. Wschr. 1923.

Mathias, E.: Zur Abgrenzung einer neuen Gruppe von Geschwülsten. Berl. klin. Wschr. 1920, Nr. 19, S. 444.

Oberndorfer, S.: Ueber die kleinen Dünndarmkarzinoide. Verhandlg. der dtsch. pathol. Ges. Bd. 40, S. 113 (1907).

— Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf. Ztschr. f. Path., Bd. 1, 1907.

— Karzinoide. Handb. d. spez. path. Anat. und Hist. IV, 3. (1929).

— Altes und Neues über Appendix, Appendicitis und Appendixkarzinoide. Münch. med. Wschr. 1928, S. 1329.

Ramsom: A case of primary Carcinoma of the ileum. Lancet 1890.

Saltykow; Ueber die Genese des karzinoiden Tumoren sowie der Adenomyome des Darms. Beitr. z. pathol. Anat. und zur allg. Path. Bd. 54, S. 559 (1912).

Simon: Karzinome und Karzinoide der Appendix. Erg. d. Chir. 9 (1916).

Schmidt, E.: Beiträge zur normalen path. Anatomie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darms. Arch. mikrosk. Anat. und Entwicklungsgeschichte I (1905).

Schmidt, M. B.: Ueber multiple kleine Dünndarmkarzinome. Aerzt. Verein Marburg, 15. Juni 1911. Münch. med. Wschr. 1911, S. 2250.

Schober, Wilh.: Zur Auffassung der sog. Karzinoide der Appendix als Progonoblastome. Virch. Arch. Bd. 232, S. 325 (1921).

Siburg, Fritz: Ueber einen Fall von sog. Karzinoid des Rektums. Frankf. Ztschr. f. Path. 1929.

Staemmler, M.: Die Neubildungen des Darmes. Neue dtsch. Chir. Bd. 33a, I. Teil (1924).

Toenissen: Untersuchungen über die in der Submukosa des Dünndarmes vorkommenden epithelialen Tumoren. Ztschr. f. Krebsforschg. Bd. 8, H. 2 (1909).

Lebenslauf.

Am 31. Januar 1905 wurde ich in Scheßlitz bei Bamberg geboren, besuchte die Volksschule zu Scheßlitz und Stadtamhof, nach dem dritten Schuljahr das humanistische Neue Gymnasium zu Regensburg.

Am 22. März 1923 erwarb ich an dieser Anstalt das Reifezeugnis. Ich besuchte dann zunächst die philosophisch-theologische Hochschule zu Regensburg und die Universität München, wo ich mich philosophischen und volkswirtschaftlich-juristischen Studien widmete. Seit meinem dritten Semester studierte ich Medizin an den Universitäten Erlangen und Wien.

Vor dem Prüfungsausschuß der Universität Erlangen bestand ich am 15. November 1926 die ärztliche Vorprüfung und am 21. Dezember 1929 die ärztliche Prüfung. Medizinalpraktikant war ich am Pathologischen Institut der Universität Erlangen und an der I. med. Klinik des Allg. Städt. Krankenhauses Nürnberg. Am 22. Dezember 1930 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Ludwig Deml.